协 和 医 学 杂 志
Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital

173 例病理性乳头溢液临床病理特点及诊治分析

徐颖 孙强 周星彤 沈松杰 赵佳琳 陈畅

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院乳腺外科,北京 100730

通信作者：孙强，Email：690567778@qq.com

【摘要】**目的：**分析 173 例病理性乳头溢液的临床、病理特点及其随诊情况，为其诊治提供依据。**方法：**收集我院 2015 年住院收治的病理性乳头溢液患者的临床资料、术后病理及随访情况，并采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析，非参数变量采用卡方检验或 Fisher 精确概率法进行检验，计量资料采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验进行比较。**结果：**血性溢液及非血性溢液组的年龄、病变单双侧及单多孔溢液、病程及体查发现肿块、钼靶发现阳性病变及术后病理类型分别中，两组无明显统计学差异。B 超是否有阳性发现中两组存在差异（P=0.012）。术后病理是否为乳腺癌，两组有明显差异（P=0.045）。在血性溢液中，患者年龄在良恶性病变两组中存在显著差异（P=0.014）。其他临床特征均无影响差异。术后中位随访 17 个月，所有病例均无复发，乳腺癌患者均无复发、转移及死亡。**结论：**血性溢液提示高乳腺恶性病变风险，年龄较大者则风险更高。但非血性病理性溢液亦不容忽视。大部分患者术前 B 超检查均有阳性发现，血性溢液者更甚，但术前体查、B 超及钼靶检查并不能为良恶性病变的鉴别提供有效依据，及时手术治疗是明确诊断并进行治疗的有效手段，及时手术术后随诊预后较好。

【关键词】病理性乳头溢液；血性溢液；乳腺癌

Retrospective Analysis of 173 Patients with Pathological Nipple Discharge

XU Ying,SUN Qiang,ZHOU Xing-tong,SHEN Song-jie,ZHAO Jia-ling,CHEN Chang

Department of Breast Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences＆Peking Union Medical College, Beijing 100730，China

【Abstract】Objection:To investigate the clinical and pathological features and the follow-ups of 173 patients with pathological nipple discharge,and to provide the evidence of diagnosis and treatment.**Methods:**We reviewed the data of the patients who suffered pathological nipple discharge and as well underwent surgery in 2015.Statistical analysis was conducted by spss 22.0.T test and Mann-Whitney U test,X^2 test and Fisher exact test were engaged in mean comparision,comparision of

count data.**Result:** There were no statistically significant difference in age，unilateral/ bilateral，single/multiple symptoms, duration of symptoms, positive findings of physical examination and Mammography between patients with bloody nipple discharge or not. Ultrasound revealed more positive findings in patients with bloody nipple discharge (P=0.016). Compared with unbloody discharge ,patients with bloody discharge showed higher rate of breast cancer(P=0.048).Among patients with bloody discharge, ages were significantly different between patients with and without breast cancer (P= 0.014) .Other factors showed no difference.Overall, no local or systemic recurrence or death was observed at a median follow-up of 17months. **Conclusion**: Bloody nipple discharge showed more risk of breast cancer, especially for the elder patients. Ultrasound revealed more lumps than physical examination and mammography. Since the examinations could not find the malignant lesions out of the symptoms of nipple discharge, surgery was always needed.

【Keywords】pathological nipple discharge；bloody nipple discharge；breast cancer

乳头溢液是乳腺疾病的常见症状，其发病率仅次于乳房肿块及乳房疼痛，占门诊病人主诉症状的 4.8%-7.4%[1]。乳头溢液又分为生理性乳头溢液及病理性乳头溢液。病理性乳头溢液的病因包括导管内乳头状瘤、乳腺腺病、导管扩张、乳腺癌等。[2]其中，导管内病变是造成乳头溢液的主要病因，溢液性状可分为血性及非血性，后者又包括浆液性、混浊黏液样等。本文通过回顾性分析 173 例病理性乳头溢液患者的临床、病理特点及其诊治情况，以期发现病理性乳头溢液，特别是血性溢液，是否存在特殊的临床病理特点，临床诊断方法是否能为诊治提供充分依据，治疗及术后随访是否合理，从而为病理性乳头溢液的诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集我院 2015 年 1 月—2015 年 12 月 173 例经住院收治并手术的病理性乳头溢液（血性溢液、黄色浆液性或混浊黏液样溢液）患者的临床资料，术后病理和术后随访情况。173 例患者均为女性，年龄 24—90 岁，中位年龄 43 岁。病程中位数 3 个月。其中血性溢液 119 例（68.7%），非血性浆液性溢液 54 例（31.2%）。171 例为单孔乳头溢液，仅 2 例为多孔溢液。168 例单侧乳头溢液，5 例为双侧乳头溢液。

1.2 术前检查

所有患者术前均进行体查，B 超及钼靶检查。其中 23 例手诊可触及乳腺肿块，

150 例未及乳腺肿块。我院 B 超检查发现 111 例患者显示乳房低回声或导管内低回声或高回声，62 例患者 B 超检查未见阳性发现。钼靶检查中，仅 35 例患者发现乳腺肿块影或钙化灶，138 例患者钼靶无异常。

1.3 手术方式

160 例患者均先行乳腺病变导管及相关腺叶切除术，术中采用美兰法逆行定位。根据术中冰冻或石蜡结果，4 例乳腺癌患者行中心象限局部扩大切除术，包括乳头乳晕。3 例患者行中心象限局部扩大切除术+前哨淋巴结活检术，14 例行乳腺单纯切除+前哨淋巴结活检术，1 例仅行乳腺单纯切除术，5 例行乳腺改良根治术。另 9 例患者行乳腺肿物切除术+病变导管及相关腺叶切除术，4 例患者仅行乳腺肿物切除术。

1.3 病理结果

术后石蜡病理回报：乳腺癌 27 例，其中浸润性癌 6 例，导管内癌 19 例，其他类型癌（黏液癌及神经内分泌癌）2 例。行前哨淋巴结活检或腋窝淋巴结清扫术的患者，术后病理均未见淋巴结转移。不典型增生 15 例。良性病变以导管内乳头状瘤为主，共 92 例，其他良性病变包括乳腺腺病 21 例，纤维腺瘤 4 例，导管扩张 14 例。

1.4 术后其他治疗及随访

术后共有 23 位患者接受内分泌治疗，12 例应用 SERM 类药物治疗，11 例应用 AI 类药物。有 4 例患者术后行放疗，1 例患者因乳头血性溢液伴多发肿块且年龄小于 30 岁，术后予 AC×4-T×4 方案化疗，均未行靶向治疗。中位随访 17 月。

1.5 统计学方法

计量资料采用平均值±标准差表示，应用SPSS 22.0统计学软件进行统计学分析，分类变量采用卡方检验或Fisher精确概率法进行检验，计量资料采用t检验或Mann-Whitney U检验进行比较。检验水准α=0.05.

2 结果

2.1 血性溢液和非血性溢液的临床病理分析（表 1）

两组的年龄、病变单双侧及单多孔溢液、病程 无明显统计学差异。临床检查方面，体查发现肿块及钼靶发现阳性病变中，两组无明显统计学差异。B 超是否有阳性发现中两组存在差异(P=0.012)。术后病理是否为乳腺癌，两组有明显差异(P=0.045)，两组病理类型分布则无明显统计学差异。

表 1 血性溢液和非血性溢液临床病理特征

临床病理特征	血性溢液（n=119，68.7%）	非血性溢液（n=54，31.2%）	*P* 值
年龄（均值±SD）	45.65±14.43	44.85±9.81	0.793
单多孔			1.000
单孔	117	54	
多孔	2	0	
单双侧			0.953
单侧	115	53	
双侧	4	1	
病程（月）	10.96±22. 03	14.02±19. 61	0.383
体查是否触及肿块			0.173
合并肿块	13	10	
未触及肿块	106	44	
B 超有无异常			0.012
发现病变	69	42	
未见异常	50	12	
钼靶有无异常			0.661
发现病变	23	12	
未见异常	96	42	
术后病理			0.045
乳腺癌	23	4	
非恶性病变	96	50	
病理类型			0.445
浸润性癌	6	0	
导管内癌	15	4	
其他类型癌	2	0	
不典型增生	11	4	
导管内乳头状瘤	59	33	
乳腺腺病	13	8	
纤维腺瘤	2	2	
导管扩张	11	3	
随访时间	16.78±3. 53	16.54±3. 04	0.661

2. 2 血性溢液中良恶性病变的临床资料分析（表 2）

在血性溢液中，患者年龄在良恶性病变两组中存在显著差异（P=0. 014）。其他临床特征，单孔/多孔，单侧/多侧，体查及 B 超、钼靶是否有阳性发现均无影响差异。

表 2 血性溢液中良恶性病变临床资料

临床特征	乳腺癌（n=23，19.32%）	非恶性病变（n=96，80.67%）	*P* 值
年龄（均值±SD）	54.04±18.57	43.64±12.56	0.014
单多孔			1.000
单孔	23	94	
多孔	0	2	
单双侧			0.582
单侧	22	93	
双侧	1	3	
病程（月）	4.90±6. 24	12.40±24. 13	0.335
体查是否触及肿块			1.000

合并肿块	3	10	
未触及肿块	20	86	
B 超有无异常			0.210
发现病变	16	53	
未见异常	7	43	
钼靶有无异常			0.227
发现病变	7	16	
未见异常	16	80	
随访时间	17.48±3. 72	16.61±3. 48	0.294

2.3 随访情况

术后中位随访 17 个月，术后病理为乳腺癌者均无复发转移或死亡。术后病理为良性病变者有5例术后随访出现新发乳腺肿物，表现为B超所见乳腺内低回声结节，均予随访观察。1 例患者术后出现该侧乳房的炎性病变，予手术切除。1 例患者术后 5 月出现对侧乳头非血性溢液，予手术治疗。

3 讨论

病理性乳头溢液常常提示乳腺疾病，特别是乳腺恶性疾病的发病风险升高。本研究中，乳腺癌及不典型增生占病理性乳头溢液的 24.28%，导管内乳头状瘤占病理性乳头溢液的 53.18%。与文献报道基本一致。[3]故临床上，一旦患者出现病理性溢液症状，包括血性溢液，黄色浆液性溢液或混浊黏液样溢液等，需提高警惕，及时手术治疗。

Zervoudis S 等[4]报道，由乳腺病变导致的病理性乳头溢液多为单孔单侧乳头溢液。本研究中，病理性溢液中 171 例为单孔乳头溢液，仅 2 例为多孔溢液。168 例单侧乳头溢液，5 例为双侧乳头溢液。与文献报道一致。但在血性/非血性溢液组，血性溢液的良/恶性病变组中，病变是否单孔、单侧分别在这两组比较中，无明显差异。可能因为多发多孔乳头溢液多考虑为良性病变，并未收治手术，导致多孔及双侧乳头溢液患者样本量较少。

多数学者认为血性溢液是乳腺癌相关的高危因素之一。Chen等[3]的meta分析得出结论为血性溢液患者患乳腺癌的风险较其他性状溢液患者要高。王富文等[5]的研究认为血性溢液组癌前病变/恶性率明显高于非血性溢液组。但也有部分学者认为两者之间并无绝对对应关系。Morrogh等[6]报道,血性溢液并不预示着恶性病变或高危风险,而非血性溢液亦不能排除恶性肿瘤的可能。本研究中，血性溢液中乳腺癌的发病率与非血性溢液中乳腺癌的发病率存在显著差异，血性溢液提示乳腺癌的高风险。

但是在非血性溢液组，乳腺癌的发病率为7.4%，不典型增生为7.4%。故在出现非血性的病理性溢液时，亦不可放松警惕。从病理类型看，非血性溢液组乳腺癌均为导管内癌，而血性溢液组则有近1/3为浸润性癌。本研究认为血性溢液更值得临床上予以重视。

临床检查方面，Lippa N等[7]报道“可疑”的病理性溢液如血性溢液比“良性”病理性溢液有更多的临床检查及影像学发现。本研究中，血性溢液组合并更多B超检查阳性所见，与非血性溢液组存在显著差异，与文献报道一致。而临床体查是否合并肿块和钼靶检查则并未表现出差异，可能与亚洲女性乳房较致密，钼靶发现病灶困难等有关。在血性溢液的良恶性病变中，三组检查均无明显差异。故是否合并肿块及B超、钼靶检查在血性溢液是否为恶性病变的鉴别诊断中，无法提供有效的临床证据，与文献报道[8,9]基本一致。

由于彩超和钼靶诊断乳头溢液敏感度低，传统的导管碘油造影及溢液涂片误诊率高。Teboul在20世纪90年代首先应用乳管镜检查[10]，试图解决乳头溢液病因诊断及病变定位这两个难题。但由于导管内病变以多发病变最为常见，乳管镜检查通常只检查1-2个导管，故无法了解乳腺的整体情况。其次，乳腺癌大多起源于终末导管，乳管镜检查到达困难。再次，乳管镜检查仅从形态学进行诊断，准确率低，如取活检组织进行病理检查，往往病理标本量少，无法进行有效评估[11]。徐海滨等[12]的研究中，在血性乳头溢液的患者中进行乳管镜检查，对恶性病变的检出率仅为53.3%。华盛顿大学医学院对2006-2010年的121例乳头溢液患者进行乳管镜检查，检查结果阴性的患者中，仍有44%的患者检出乳腺导内癌或浸润性癌[13]。所以，对乳管镜检查的阴性结果，不应放松警惕。此外，乳管镜检查常会造成乳腺导管壁的损伤，乳头溢液停止,反而会掩盖病情[14]。乳管镜检查亦无法为乳头溢液的诊断提供有效证据。

血性溢液的良恶性病变两组中，年龄存在显著差异，年龄较大（均值54.04）者出现血性溢液比年轻患者出现的血性溢液更提示恶性病变可能。这与乳腺癌发病高峰值基本一致[15]。

本研究中，术后病理恶性者多为导管内癌，仅有0.03%为浸润性癌,均未见腋窝淋巴结转移。术后随访未见恶性病变复发及转移。良性病变仅有一例出现炎症病变行手术治疗。余术后随访出现乳腺结节均考虑良性可能性大，予观察。

综上，本研究认为血性溢液提示高乳腺恶性病变风险，年龄较大者则风险更高。但非血性病理性溢液亦不容忽视。大部分患者术前B超检查均有阳性发现，血性溢液者更甚，但术前体查、B超及钼靶检查并不能为良恶性病变的鉴别提供有效依据。及时手术治疗，是明确诊断同时达到治疗目的的重要手段。及时进行手术治疗的乳头溢液患者，术后随诊预后较好。

参 考 文 献

[1] Tang SS,Twelves DJ,Isacke CM,et al.Mammary ductoscopy in the current management of breast disease[J].Surg Endosc,2011,25(6):1712-1722.

[2]Chae Jung Park,Eun-Kyung Kim,Moon HJ， et al.Reliability of breast ultrasound BI-RADS final assessment in mammographically negative patients with nipple discharge and radiologic predictors of malignancy.J Breast Cancer 2016 Sep;19(3);308-315.

[3]Chen L,Zhou WB,Zhao Y,et al.Bloody nipple discharge is a predictor of breast cancer risk:a meta-analysis.Breast Cancer Res Treat.2012 Feb:132(1):9-14.

[4]Zervoudis S, Iatrakis G, Economides P, et al. Nipple discharge screening[J]. Womens Health (Lond Engl), 2010, 6(1):135-151.

[5]王富文,林燕苹， 何萍青.106例病理性乳头溢液（PND）临床分析.[J]复旦学报，2013,11.40(0),714-717.

[6]Morrogh M, Park A, Elkin EB, et al. Lessons learned from 416 cases of nipple discharge of the breast[J]. Am J Surg, 2010, 200(1):73-80.

[7]Lippa N,Hurtevent-Labrot G,Ferron S,et al.Nipple discharge:The role of imaging.Diagn Interv Imaging.2015 Oct;96(10):1017-32.

[8]Ouldamer L,Kellal I,Legendre G,et al.Management of breast nipple discharge.J Gynecol Obstet Blol Reprod.2015 Dec;44(10);927-37.

[9] Sabel MS.Helvie MA,Breslin T,et al.Is duct excision still necessary for all cases of suspicious nipple discharge?Breast J.2013 Mar-Apr;18(2);157-62.

[10]Teboul M.A new concept in breast investigation:echo-histological acino-ductal analysis or analytic echography.Biomed Pharmacother.1988:42(4):289-95.

[11]Dooley WC.Routine operative breast endoscopy for bloody nipple discharge.Ann Surg Oncol.2002 Nov;9(9):920-3.

[12]徐海滨等.乳头血性溢液的临床病理特点及治疗.实用肿瘤杂志.2008,23-2.

[13]Fisher CS,Margenthaler JA.A look into the ductoscope:its role in pathologic nipple discharge.Ann Surg Oncol.2011 Oct;18(11):3187-91.

[14]Tang SS,Twelves DJ,Isacke CM,et al.Mammary ductoscopy in the current management of breat disease.Surg Endosc.2011 Jun;25(6):1712-22.

[15]Hui Lee,Jia-Yuan Li,Fan JH,et al.Risk factors for Breast Cancer Among Chinese Women:A 10-year NationWide Multicenter Cross-Sectional Study.J Epidemil.2014;24(1);67-76.